

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-348288

(P2002-348288A)

(43) 公開日 平成14年12月4日 (2002.12.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マ-ト\* (参考)

C 0 7 D 471/10

1 0 2

C 0 7 D 471/10

1 0 2

4 C 0 6 5

A 6 1 K 31/527

A 6 1 K 31/527

4 C 0 7 2

C 0 7 D 471/20

C 0 7 D 471/20

4 C 0 8 6

513/20

513/20

// A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-159583(P2001-159583)

(22) 出願日

平成13年5月28日(2001.5.28)

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 巾下 広

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 高岡 義和

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 柴山 史朗

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

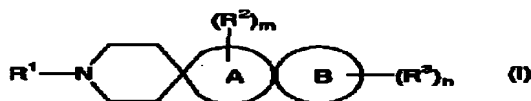
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロ複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】

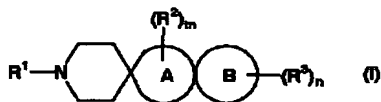


(R¹ はH、アルキル、アルケニル等；R² はケト、チオケト、アルキル等；R³ はアルキル、アルケニル等；A B環は縮合二環、スピロ環) で示されるスピロ複素環誘導体、その製造方法、それらを有効成分として含有する薬剤。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、ケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、アレルギー疾患、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および/または治療に有用である。

BEST AVAILABLE COPY

【化1】



10

20

30

40

50

30 ~ R<sup>37</sup> および R<sup>39</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、C1~8アルキル基、Cyc1、またはCyc1によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、R<sup>35</sup> と R<sup>36</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>196</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>196</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、R<sup>38</sup> および R<sup>40</sup> はそれぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc1、またはCyc1によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc1は、C3~15の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環複素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、Cyc1は1~5個のR<sup>51</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>51</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) C2~8アルケニル基、(3) C2~8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) トリフルオロメチル基、(7) トリフルオロメトキシ基、(8) シアノ基、(9) ケト基、(10) Cyc2 (11) -OR<sup>52</sup>、(12) -SR<sup>53</sup>、(13) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(14) -COOR<sup>56</sup>、(15) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(16) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(17) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(18) -OCOR<sup>63</sup>、(19) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(20) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(21) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(22) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(23) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(24) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、または(25) 任意に選ばれた1~5個の(a) ハロゲン原子、(b) Cyc2、(c) -OR<sup>52</sup>、(d) -SR<sup>53</sup>、(e) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(f) -COOR<sup>56</sup>、(g) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(h) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(i) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(j) -OCOR<sup>63</sup>、(k) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(l) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(m) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(n) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(o) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(p) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、(q) ケト基によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、R<sup>52</sup> ~ R<sup>62</sup>、R<sup>64</sup>、R<sup>66</sup> および R<sup>68</sup> ~ R<sup>71</sup> はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C1~8アルキル基、3) C2~8アルケニル基、4) C2~8アルキニル基、5) Cyc2、または6) Cyc2、-OR<sup>73</sup>、-COOR<sup>74</sup>、-NR<sup>75</sup> R<sup>76</sup> によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、R<sup>57</sup> と R<sup>58</sup>、R<sup>61</sup> と R<sup>62</sup>、R<sup>69</sup> と R<sup>70</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>196</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>196</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、R<sup>38</sup> および R<sup>40</sup> はそれぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc1、またはCyc1によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc1は、C3~15の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環複素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、Cyc1は1~5個のR<sup>51</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>51</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) C2~8アルケニル基、(3) C2~8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) トリフルオロメチル基、(7) トリフルオロメトキシ基、(8) シアノ基、(9) ケト基、(10) Cyc2 (11) -OR<sup>52</sup>、(12) -SR<sup>53</sup>、(13) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(14) -COOR<sup>56</sup>、(15) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(16) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(17) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(18) -OCOR<sup>63</sup>、(19) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(20) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(21) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(22) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(23) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(24) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、または(25) 任意に選ばれた1~5個の(a) ハロゲン原子、(b) Cyc2、(c) -OR<sup>52</sup>、(d) -SR<sup>53</sup>、(e) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(f) -COOR<sup>56</sup>、(g) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(h) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(i) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(j) -OCOR<sup>63</sup>、(k) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(l) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(m) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(n) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(o) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(p) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、(q) ケト基によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、R<sup>52</sup> ~ R<sup>62</sup>、R<sup>64</sup>、R<sup>66</sup> および R<sup>68</sup> ~ R<sup>71</sup> はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C1~8アルキル基、3) C2~8アルケニル基、4) C2~8アルキニル基、5) Cyc2、または6) Cyc2、-OR<sup>73</sup>、-COOR<sup>74</sup>、-NR<sup>75</sup> R<sup>76</sup> によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、R<sup>57</sup> と R<sup>58</sup>、R<sup>61</sup> と R<sup>62</sup>、R<sup>69</sup> と R<sup>70</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>196</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>196</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、R<sup>38</sup> および R<sup>40</sup> はそれぞれ独立して、C1~8アルキル基、Cyc1、またはCyc1によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc1は、C3~15の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環複素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、Cyc1は1~5個のR<sup>51</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>51</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) C2~8アルケニル基、(3) C2~8アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) トリフルオロメチル基、(7) トリフルオロメトキシ基、(8) シアノ基、(9) ケト基、(10) Cyc2 (11) -OR<sup>52</sup>、(12) -SR<sup>53</sup>、(13) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(14) -COOR<sup>56</sup>、(15) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(16) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(17) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(18) -OCOR<sup>63</sup>、(19) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(20) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(21) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(22) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(23) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(24) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>)<sub>2</sub>、または(25) 任意に選ばれた1~5個の(a) ハロゲン原子、(b) Cyc2、(c) -OR<sup>52</sup>、(d) -SR<sup>53</sup>、(e) -NR<sup>54</sup> R<sup>55</sup>、(f) -COOR<sup>56</sup>、(g) -CONR<sup>57</sup> R<sup>58</sup>、(h) -NR<sup>59</sup> COR<sup>60</sup>、(i) -SO<sub>2</sub> NR<sup>61</sup> R<sup>62</sup>、(j) -OCOR<sup>63</sup>、(k) -NR<sup>64</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>65</sup>、(l) -NR<sup>66</sup> COOR<sup>67</sup>、(m) -NR<sup>68</sup> CONR<sup>69</sup> R<sup>70</sup>、(n) -B (OR<sup>71</sup>)<sub>2</sub>、(o) -SO<sub>2</sub> R<sup>72</sup>、(p) -N (SO<sub>2</sub> R<sup>7</sup>

$R^{166}$ 、 $R^{168}$  および  $R^{170} \sim R^{172}$  はそれぞれ独立して、(a)水素原子、(b) $C_1 \sim 8$ アルキル基、(c) $C_2 \sim 8$ アルケニル基、(d) $C_2 \sim 8$ アルキニル基、(e) $Cyc_6$ 、(f) $Cyc_6$ 、 $-OR^{174}$ 、 $-COOR^{175}$ 、 $-NR^{176}$ 、 $R^{177}$ 、 $-CONR^{178}$ 、 $R^{179}$ によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、 $C_2 \sim 8$ アルケニル基、 $C_2 \sim 8$ アルキニル基を表わすか、 $R^{83}$ と $R^{84}$ 、 $R^{163}$ と $R^{164}$ 、 $R^{171}$ と $R^{172}$ は互に等しい。

- 10 (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>198</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>198</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、R<sup>165</sup>、R<sup>167</sup>、R<sup>169</sup> およびR<sup>173</sup> はそれぞれ独立して、(a) C1~8アルキル基、(b) C2~8アルケニル基、(c) C2~8アルキニル基、(d) Cyc6、または(e) Cyc6、-O
- 20 R<sup>174</sup>、-COOR<sup>175</sup>、-NR<sup>176</sup> R<sup>177</sup>、-CONR<sup>178</sup> R<sup>179</sup> によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、R<sup>174</sup> ~ R<sup>177</sup> はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C1~8アルキル基、3) Cyc6、または4) Cyc6によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、R<sup>178</sup> とR<sup>179</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>199</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>199</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc6は、C3~8の単環式炭素環または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環を表わし、Cyc6は1~5個のR<sup>180</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>180</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) トリフルオロメチル基、(5) トリフルオロメトキシ基、(6) シアノ基、(7) -O
- 40 R<sup>181</sup>、(8) -NR<sup>182</sup> R<sup>183</sup>、(9) -COOR<sup>184</sup>、(10) -SR<sup>185</sup>、または(11) -CONR<sup>186</sup> R<sup>187</sup> を表わしR<sup>181</sup> ~ R<sup>187</sup> はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C1~8アルキル基、3) フェニル基、または4) フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、R<sup>182</sup> とR<sup>183</sup>、R<sup>186</sup> とR<sup>187</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>199</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>199</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc6は、C3~8の単環式炭素環または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環を表わし、Cyc6は1~5個のR<sup>180</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>180</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) トリフルオロメチル基、(5) トリフルオロメトキシ基、(6) シアノ基、(7) -O
- 50 R<sup>181</sup>、(8) -NR<sup>182</sup> R<sup>183</sup>、(9) -COOR<sup>184</sup>、(10) -SR<sup>185</sup>、または(11) -CONR<sup>186</sup> R<sup>187</sup> を表わしR<sup>181</sup> ~ R<sup>187</sup> はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C1~8アルキル基、3) フェニル基、または4) フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、R<sup>182</sup> とR<sup>183</sup>、R<sup>186</sup> とR<sup>187</sup> は一緒になって、1) C2~6アルキレン基、2) - (C2~6アルキレン基) - O - (C2~6アルキレン基) -、3) - (C2~6アルキレン基) - S - (C2~6アルキレン基) -、または4) - (C2~6アルキレン基) - NR<sup>199</sup> - (C2~6アルキレン基) - を表わし、R<sup>199</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、Cyc6は、C3~8の単環式炭素環または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む3~8員の単環式複素環を表わし、Cyc6は1~5個のR<sup>180</sup> によって置換されていてもよく、R<sup>180</sup> は、(1) C1~8アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) ニトロ基、(4) トリフルオロメチル基、(5) トリフルオロメトキシ基、(6) シアノ基、(7) -O

アルキレン基)  $-NR^{200} -$  (C2~6アルキレン基)  $-$  を表わし、 $R^{200}$  は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、

## 【化2】



は、A環とB環が(i)共有原子2個で結合する縮合二環、または(ii)スピロ結合するスピロ環を表わし、A環は(i)C5、6の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または(ii)窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、B環は(i)C4~7の飽和あるいは一部飽和の炭素環、または(ii)窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、 $R^2$  は、(1)ケト基、(2)チオケト基、(3)C1~8アルキル基、(4)C2~8アルケニル基、(5)C2~8アルキニル基、(6)  $-OR^{90}$ 、(7)Cyc3、または(8)任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)  $-OR^{90}$ 、(c)  $-SR^{91}$ 、(d)  $-NR^{92} R^{93}$ 、(e)  $-COOR^{94}$ 、(f)  $-CONR^{95} R^{96}$ 、(g)  $-NR^{97} COR^{98}$ 、(h)  $-SO_2 NR^{99} R^{100}$ 、(i)  $-OCOR^{101}$ 、(j)  $-NR^{102} SO_2 R^{103}$ 、(k)  $-NR^{104} COOR^{105}$ 、(l)  $-NR^{106} CONR^{107} R^{108}$ 、(m)Cyc3、(n)ケト基、(o)  $-N(SO_2 R^{103})_2$  によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基またはC2~8アルキニル基を表わし、 $R^{90} \sim R^{100}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{104}$  および  $R^{106} \sim R^{108}$  はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc3、または6)Cyc3によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、 $R^{95}$  と  $R^{96}$ 、 $R^{99}$  と  $R^{100}$ 、 $R^{107}$  と  $R^{108}$  は一緒になって、1)C2~6アルキレン基、2)  $-(C2~6アルキレン基)-O-(C2~6アルキレン基)-$ 、3)  $-(C2~6アルキレン基)-S-(C2~6アルキレン基)-$ 、または4)  $-(C2~6アルキレン基)-NR^{201} - (C2~6アルキレン基)-$  を表わし、 $R^{201}$  は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、 $R^{101}$ 、 $R^{103}$  および  $R^{105}$  はそれぞれ独立して、1)C1~8アルキル基、2)C2~8アルケニル基、3)C2~8アルキニル基、または4)Cyc3またはCyc3によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、Cyc3はCyc1と同じ意

味を表わし、Cyc3は1~5個の $R^{109}$  によって置換されていてもよく、 $R^{109}$  は $R^{51}$  と同じ意味を表わし、 $R^3$  は、(1)C1~8アルキル基、(2)C2~8アルケニル基、(3)C2~8アルキニル基、(4)  $-COOR^{120}$ 、(5)  $-CONR^{121} R^{122}$ 、(6)Cyc4、(7)  $-OR^{123}$ 、(8)  $-COR^{131}$ 、(9)  $-SO_2 R^{133}$ 、または(10)任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)Cyc4、(d)  $-COOR^{120}$ 、(e)  $-CONR^{121} R^{122}$ 、(f)  $-OR^{123}$ 、(g)  $-SR^{124}$ 、(h)  $-NR^{125} R^{126}$ 、(i)  $-NR^{127} COR^{128}$ 、(j)  $-SO_2 NR^{129} R^{130}$ 、(k)  $-OCOR^{131}$ 、(l)  $-NR^{132} SO_2 R^{133}$ 、(m)  $-NR^{134} COOR^{135}$ 、(n)  $-NR^{136} CONR^{137} R^{138}$ 、(o)ケト基によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、またはC2~8アルキニル基を表わし、 $R^{120} \sim R^{130}$ 、 $R^{132}$ 、 $R^{134}$ 、および  $R^{136} \sim R^{138}$  はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc4、または6)Cyc4、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または  $-NHCOR^{141}$  によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、 $R^{121}$  と  $R^{122}$ 、 $R^{129}$  と  $R^{130}$ 、 $R^{137}$  と  $R^{138}$  は一緒になって、1)C2~6アルキレン基、2)  $-(C2~6アルキレン基)-O-(C2~6アルキレン基)-$ 、3)  $-(C2~6アルキレン基)-S-(C2~6アルキレン基)-$ 、または4)  $-(C2~6アルキレン基)-NR^{202} - (C2~6アルキレン基)-$  を表わし、 $R^{202}$  は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、 $R^{131}$ 、 $R^{133}$ 、および  $R^{135}$  はそれぞれ独立して、1)C1~8アルキル基、2)C2~8アルケニル基、3)C2~8アルキニル基、4)Cyc4、または5)Cyc4によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、 $R^{148} \sim R^{150}$  はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc4、または6)Cyc4によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基を表わし、Cyc4はCyc1と同じ意味を表わし、Cyc4は1~5個の $R^{144}$  によって置換されていてもよく、 $R^{144}$

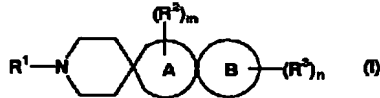
は $R^{51}$ と同じ意味を表わし、 $m$ は $0 \sim 5$ を表わし、 $n$ は $0 \sim 5$ を表わす。]で示されるスピロ複素環誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの $N$ -オキシドまたはそれらの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、スピロ複素環誘導体、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。さらに詳しくは、一般式(Ⅰ)

【化3】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるスピロ複素環誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらの $N$ -オキシド、それらの非毒性塩、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【発明の背景および従来技術】ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0003】生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 $\beta$ 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状

細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない[J. Exp. Med., 189 (3), 451 (1999)]。

【0004】MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル(P.acnes+LPS)において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF $\alpha$ 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した[J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998)]。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した[J. Immunology, 163, 403 (1999)]。MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した[Kidney Int., 51, 770 (1997)]。このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

【0005】ヒト免疫不全ウイルス(以下、HIVと略する。)感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(エイズ(AIDS)と呼ばれている。)は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カポジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、(1)逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、(2)免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。HIVは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている[Cell, 52, 631 (1985)]。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状

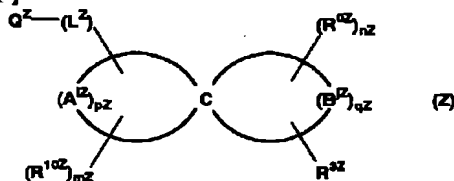
細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD 4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD 4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

【0006】1996年になって、CD 4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてFusinという細胞膜蛋白が同定された[Science, 272, 872 (1996)]。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。)の受容体(すなわち、CXCR 4である)であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された[Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996)]。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR 4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR 5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された[Science, 272, 1955 (1996)]。従って、HIVとCXCR 4やCCR 5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR 4やCCR 5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR 4のアンタゴニストであることが示された例もある[Nature Medicine, 4, 72 (1998)]。

【0007】以上から、ケモカイン/ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群に関与していると考えられる。

【0008】一方、W097/11940号明細書には、一般式(Z)

【化4】



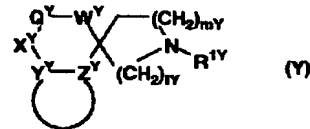
【0009】(式中、A<sup>iZ</sup> およびB<sup>jZ</sup> はそれぞれ別

個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、A<sup>iZ</sup> の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個のB<sup>jZ</sup> は炭素である。); A<sup>iZ</sup> およびB<sup>jZ</sup> によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、p<sup>Z</sup> およびq<sup>Z</sup> はそれぞれ別個に2から6までの数であり、m<sup>Z</sup> は0からp<sup>Z</sup> までの数であり、R<sup>10Z</sup> は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、n<sup>Z</sup> は0からq<sup>Z</sup> までの数であり、R<sup>0Z</sup> は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、-

(L<sup>Z</sup>)-は結合であるかまたは、炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、Q<sup>Z</sup> は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつR<sup>3Z</sup> は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。)で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある。

【0010】また、W098/25605号明細書には、一般式(Y)

【化5】



【0011】(式中、m<sup>Y</sup> またはl<sup>Y</sup> は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、R<sup>1Y</sup> は、水素原子、C1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基等を表わし、W<sup>Y</sup> は、単結合、C1~3アルキル基、オキソ等で置換したC1~3アルキル基等を表わし、Q<sup>Y</sup> は、-NR<sup>2</sup> -, -O-, -S-, -S(O)-または-SO<sub>2</sub>-を表わし、X<sup>Y</sup> は、単結合、C1~3アルキル基、オキソ等で置換したC1~3アルキル基等を表わし、Y<sup>Y</sup>-Z<sup>Y</sup> 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の記載がある。

【0012】

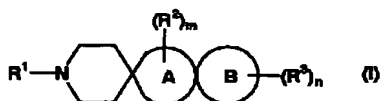
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、種々のケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(1)で示されるスピロ複素環誘導体が、本発明の目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は、i) 一般式

(I)

【化6】



【0014】〔式中、 $R^1$  は、(1) 水素原子、(2)  $C1\sim18$  アルキル基、(3)  $C2\sim18$  アルケニル基、(4)  $C2\sim18$  アルキニル基、(5)  $-CO$   $R^6$ 、(6)  $-CONR^7R^8$ 、(7)  $-COOR^9$ 、(8)  $-SO_2R^{10}$ 、(9)  $-COCOOR^{11}$ 、(10)  $-CONR^{12}COR^{13}$ 、(11)  $Cyc1$ 、または

【0015】(12) 任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)  $-CONR^7R^8$ 、(c)  $-COOR^9$ 、(d)  $-OR^{14}$ 、(e)  $-SR^{15}$ 、(f)  $-NR^{16}R^{17}$ 、(g)  $-NR^{18}COR^{19}$ 、(h)  $-SO_2NR^{20}R^{21}$ 、(i)  $-OCOR^{22}$ 、(j)  $-NR^{23}SO_2R^{24}$ 、(k)  $-NR^{25}COOR^{26}$ 、(l)  $-NR^{27}CONR^{28}R^{29}$ 、(m)  $Cyc1$ 、(n) ケト基、(o)  $-N(SO_2R^{24})_2$  によって置換された  $C1\sim18$  アルキル基、 $C2\sim18$  アルケニル基、または  $C2\sim18$  アルキニル基を表わし、 $R^6\sim R^9$ 、 $R^{11}\sim R^{21}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{27}\sim R^{29}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2)  $C1\sim8$  アルキル基、(3)  $C2\sim8$  アルケニル基、(4)  $C2\sim8$  アルキニル基、(5)  $Cyc1$ 、または

【0016】(6) 任意に選ばれた1~5個の(a)  $Cyc1$ 、(b) ハロゲン原子、(c)  $-OR^{30}$ 、(d)  $-SR^{31}$ 、(e)  $-NR^{32}R^{33}$ 、(f)  $-COOR^{34}$ 、(g)  $-CONR^{35}R^{36}$ 、(h)  $-NR^{37}COR^{38}$ 、(i)  $-NR^{39}SO_2R^{40}$ 、(j)  $-N(SO_2R^{40})_2$  によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基、 $C2\sim8$  アルケニル基、または  $C2\sim8$  アルキニル基を表わすか、 $R^7$  と  $R^8$ 、 $R^{20}$  と  $R^{21}$ 、 $R^{28}$  と  $R^{29}$  は一緒になって、1)  $C2\sim6$  アルキレン基、2)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-O-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$ 、3)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-S-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$ 、または 4)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-NR^{195}-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$  を表わし、 $R^{195}$  は、水素原子、 $C1\sim8$  アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基を表わし、

【0017】 $R^{10}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{24}$  および  $R^{26}$  はそれぞれ独立して、(1)  $C1\sim8$  アルキル基、(2)  $C2\sim8$  アルケニル基、(3)  $C2\sim8$  アルキニル基、(4)  $Cyc1$ 、または (5) 任意に選ばれた1~5個の(a)  $Cyc1$ 、(b) ハロゲン原子、(c)  $-OR^{30}$ 、(d)  $-SR^{31}$ 、(e)  $-NR^{32}R^{33}$ 、(f)  $-COOR^{34}$ 、(g)  $-CONR^{35}R^{36}$ 、(h)  $-NR^{37}COR^{38}$ 、(i)  $-NR^{39}$

$SO_2R^{40}$ 、(j)  $-N(SO_2R^{40})_2$  によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基、 $C2\sim8$  アルケニル基、または  $C2\sim8$  アルキニル基を表わし、 $R^{30}\sim R^{37}$  および  $R^{39}$  はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$  アルキル基、 $Cyc1$ 、または  $Cyc1$  によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基を表わすか、 $R^{35}$  と  $R^{36}$  は一緒になって、1)  $C2\sim6$  アルキレン基、2)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-O-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$ 、3)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-S-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$ 、または 4)  $-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-NR^{196}-(C2\sim6$  アルキレン基)  $-$  を表わし、

【0018】 $R^{196}$  は、水素原子、 $C1\sim8$  アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基を表わし、 $R^{38}$  および  $R^{40}$  はそれぞれ独立して、 $C1\sim8$  アルキル基、 $Cyc1$ 、または  $Cyc1$  によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基を表わし、 $Cyc1$  は、 $C3\sim15$  の単環炭素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環複素環、あるいは二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環を表わし、 $Cyc1$  は1~5個の  $R^{51}$  によって置換されていてもよく、

【0019】 $R^{51}$  は、(1)  $C1\sim8$  アルキル基、(2)  $C2\sim8$  アルケニル基、(3)  $C2\sim8$  アルキニル基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) トリフルオロメチル基、(7) トリフルオロメトキシ基、(8) シアノ基、(9) ケト基、(10)  $Cyc2$

【0020】(11)  $-OR^{52}$ 、(12)  $-SR^{53}$ 、(13)  $-NR^{54}R^{55}$ 、(14)  $-COOR^{56}$ 、(15)  $-CONR^{57}R^{58}$ 、(16)  $-NR^{59}COR^{60}$ 、(17)  $-SO_2NR^{61}R^{62}$ 、(18)  $-OCOR^{63}$ 、(19)  $-NR^{64}SO_2R^{65}$ 、(20)  $-NR^{66}COOR^{67}$ 、(21)  $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$ 、(22)  $-B(OR^{71})_2$ 、(23)  $-SO_2R^{72}$ 、(24)  $-N(SO_2R^{72})_2$ 、または

【0021】(25) 任意に選ばれた1~5個の(a) ハロゲン原子、(b)  $Cyc2$ 、(c)  $-OR^{52}$ 、(d)  $-SR^{53}$ 、(e)  $-NR^{54}R^{55}$ 、(f)  $-COOR^{56}$ 、(g)  $-CONR^{57}R^{58}$ 、(h)  $-NR^{59}COR^{60}$ 、(i)  $-SO_2NR^{61}R^{62}$ 、(j)  $-OCOR^{63}$ 、(k)  $-NR^{64}SO_2R^{65}$ 、(l)  $-NR^{66}COOR^{67}$ 、(m)  $-NR^{68}CONR^{69}R^{70}$ 、(n)  $-B(OR^{71})_2$ 、(o)  $-SO_2R^{72}$ 、(p)  $-N(SO_2R^{72})_2$ 、(q) ケト基によって置換された  $C1\sim8$  アルキル基、 $C2\sim8$  アルケニル基、 $C2\sim8$  アルキニル基を表わし、 $R^{52}\sim R^{62}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{66}$  および  $R^{68}\sim R^{71}$  はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2)  $C1\sim8$  アルキル基、3)  $C2\sim8$  アルケニル基、4)  $C2\sim8$  アルキニル基、5)  $Cyc2$ 、または 6)  $Cyc2$ 、 $-O$

$R^{73}$ 、 $-\text{COOR}^{74}$ 、 $-\text{NR}^{75}$   $R^{76}$  によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わすか、 $R^{57}$ と $R^{58}$ 、 $R^{61}$ と $R^{62}$ 、 $R^{69}$ と $R^{70}$ は一緒になって、1)C2～6アルキレン基、2)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{O}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、3)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{S}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、または4)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{NR}^{197}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ を表わし、

【0022】 $R^{197}$ は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 $R^{63}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{67}$ および $R^{72}$ はそれぞれ独立して、1)C1～8アルキル基、2)C2～8アルケニル基、3)C2～8アルキニル基、4)Cyc2、または5)Cyc2、 $-\text{OR}^{73}$ 、 $-\text{COOR}^{74}$ 、 $-\text{NR}^{75}$   $R^{76}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、 $R^{73}\sim R^{76}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2、またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc2はCyc1と同じ意味を表わし、Cyc2は1～5個の $R^{77}$ によって置換されていてもよく、

【0023】 $R^{77}$ は、

- 1)C1～8アルキル基、
- 2)ハロゲン原子、
- 3)ニトロ基、
- 4)トリフルオロメチル基、
- 5)トリフルオロメトキシ基、
- 6)シアノ基、
- 7) $-\text{OR}^{78}$ 、
- 8) $-\text{NR}^{79}$   $R^{80}$ 、
- 9) $-\text{COOR}^{81}$ 、
- 10) $-\text{SR}^{82}$ 、
- 11) $-\text{CONR}^{83}$   $R^{84}$ 、
- 12)C2～8アルケニル基、
- 13)C2～8アルキニル基、
- 14)ケト基、
- 15)Cyc6、
- 16) $-\text{NR}^{161}$   $\text{COR}^{162}$ 、
- 17) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}$   $R^{164}$ 、
- 18) $-\text{OCOR}^{165}$ 、
- 19) $-\text{NR}^{166}$   $\text{SO}_2 R^{167}$ 、
- 20) $-\text{NR}^{168}$   $\text{COOR}^{169}$ 、

【0024】21) $-\text{NR}^{170}$   $\text{CONR}^{171}$   $R^{172}$ 、

22) $-\text{SO}_2 R^{173}$ 、

23) $-\text{N}(\text{SO}_2 R^{167})_2$ 、

24)任意に選ばれた1～5個の(a)ハロゲン原子、(b) $-\text{OR}^{78}$ 、(c) $-\text{NR}^{79}$   $R^{80}$ 、(d) $-\text{COOR}^{81}$ 、(e) $-\text{SR}^{82}$ 、(f) $-\text{CONR}^{83}$   $R^{84}$ 、(g)ケト

基、(h)Cyc6、(i) $-\text{NR}^{161}$   $\text{COR}^{162}$ 、(j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{163}$   $R^{164}$ 、(k) $-\text{OCOR}^{165}$ 、(l) $-\text{NR}^{166}$   $\text{SO}_2 R^{167}$ 、(m) $-\text{NR}^{168}$   $\text{COOR}^{169}$ 、(n) $-\text{NR}^{170}$   $\text{CONR}^{171}$   $R^{172}$ 、(o) $-\text{SO}_2 R^{173}$ 、(p) $-\text{N}(\text{SO}_2 R^{167})_2$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、 $R^{78}\sim R^{84}$ 、 $R^{161}\sim R^{164}$ 、 $R^{166}$ 、 $R^{168}$ および $R^{170}\sim R^{172}$ はそれぞれ独立して、(a)水素原子、(b)C1～8アルキル基、(c)C2～8アルケニル基、(d)C2～8アルキニル基、(e)Cyc6、(f)Cyc6、 $-\text{OR}^{174}$ 、 $-\text{COOR}^{175}$ 、 $-\text{NR}^{176}$   $R^{177}$ 、 $-\text{CONR}^{178}$   $R^{179}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わすか、

【0025】 $R^{83}$ と $R^{84}$ 、 $R^{163}$ と $R^{164}$ 、 $R^{171}$ と $R^{172}$ は一緒になって、1)C2～6アルキレン基、2)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{O}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、3)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{S}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、または4)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{NR}^{198}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ を表わし、 $R^{198}$ は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、 $R^{165}$ 、 $R^{167}$ 、 $R^{169}$ および $R^{173}$ はそれぞれ独立して、(a)C1～8アルキル基、(b)C2～8アルケニル基、(c)C2～8アルキニル基、(d)Cyc6、または(e)Cyc6、 $-\text{OR}^{174}$ 、 $-\text{COOR}^{175}$ 、 $-\text{NR}^{176}$   $R^{177}$ 、 $-\text{CONR}^{178}$   $R^{179}$ によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基を表わし、 $R^{174}\sim R^{177}$ はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1～8アルキル基、3)Cyc6、または4)Cyc6によって置換されたC1～8アルキル基を表わすか、

【0026】 $R^{178}$ と $R^{179}$ は一緒になって、1)C2～6アルキレン基、2)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{O}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、3)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{S}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ 、または4)  $-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-\text{NR}^{199}-(\text{C}2\sim6\text{アルキレン基})-$ を表わし、 $R^{199}$ は、水素原子、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Cyc6は、C3～8の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環を表わし、Cyc6は1～5個の $R^{180}$ によって置換されていてもよく、 $R^{180}$ は、(1)C1～8アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)トリフルオロメチル基、(5)トリフルオロメトキシ基、

【0027】(6)シアノ基、(7) $-\text{OR}^{181}$ 、(8) $-\text{N}$



$R^{182}$   $R^{183}$ 、(9)-COOR<sup>184</sup>、(10)-SR<sup>185</sup>、または(11)-CONR<sup>186</sup>  $R^{187}$ を表わし  
 $R^{181}$  ~  $R^{187}$ はそれぞれ独立して、1)水素原子、  
 2)C1~8アルキル基、3)フェニル基、または4)フェニ  
 ル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす  
 か、 $R^{182}$ と $R^{183}$ 、 $R^{186}$ と $R^{187}$ は一緒に  
 なって、1)C2~6アルキレン基、2)-(C2~6アル  
 キレン基)-O-(C2~6アルキレン基)-、3)-  
 (C2~6アルキレン基)-S-(C2~6アルキレン  
 基)-、または4)-(C2~6アルキレン基)-NR<sup>200</sup>  
 -(C2~6アルキレン基)-を表わし、 $R^{200}$   
 $R^{200}$ は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル  
 基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基  
 を表わし、

【0028】

【化7】



は、A環とB環が(i)共有原子2個で結合する縮合二  
 環、または(ii)スピロ結合するスピロ環を表わし、  
 A環は(i)C5、6の飽和あるいは一部飽和の炭素  
 環、または(ii)窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原  
 子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含有する5また  
 は6員の飽和あるいは一部飽和の複素環を表わし、B環  
 は(i)C4~7の飽和あるいは一部飽和の炭素環、ま  
 たは(ii)窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から  
 選ばれる1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員の飽  
 和あるいは一部飽和の複素環を表わし、

【0029】 $R^2$ は、(1)ケト基、(2)チオケト  
 基、(3)C1~8アルキル基、(4)C2~8アルケ  
 ニル基、(5)C2~8アルキニル基、(6)-OR<sup>90</sup>、  
 (7)Cyc3、または(8)任意に選ばれた1  
 ~5個の(a)ハロゲン原子、(b)-OR<sup>90</sup>、(c)-SR<sup>91</sup>、  
 (d)-NR<sup>92</sup>  $R^{93}$ 、(e)-COOR<sup>94</sup>、(f)  
 -CONR<sup>95</sup>  $R^{96}$ 、(g)-NR<sup>97</sup> COR<sup>98</sup>、(h)  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>99</sup>  $R^{100}$ 、(i)-OCOR<sup>101</sup>、(j)  
 -NR<sup>102</sup> SO<sub>2</sub>  $R^{103}$ 、(k)-NR<sup>104</sup> COO  
 $R^{105}$ 、(l)-NR<sup>106</sup> CONR<sup>107</sup>  $R^{108}$ 、  
 (m)Cyc3、(n)ケト基、(o)-N(SO<sub>2</sub>  $R^{103}$ )  
 2によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アル  
 ケニル基またはC2~8アルキニル基を表わし、 $R^{90}$   
 $R^{90}$  ~  $R^{100}$ 、 $R^{102}$ 、 $R^{104}$  および $R^{106}$  ~  
 $R^{108}$ はそれぞれ独立して、1)水素原子、2)C1~8  
 アルキル基、3)C2~8アルケニル基、4)C2~8アル  
 キニル基、5)Cyc3、または6)Cyc3によって置換  
 されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C  
 2~8アルキニル基を表わすか、

【0030】 $R^{95}$ と $R^{96}$ 、 $R^{99}$ と $R^{100}$ 、 $R^{107}$   
 と $R^{108}$ は一緒になって、1)C2~6アルキレ

ン基、2)-(C2~6アルキレン基)-O-(C2~6  
 アルキレン基)-、3)-(C2~6アルキレン基)-S  
 -(C2~6アルキレン基)-、または4)-(C2~6  
 アルキレン基)-NR<sup>201</sup>-(C2~6アルキレン  
 基)-を表わし、 $R^{201}$ は、水素原子、C1~8アル  
 キル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換さ  
 れたC1~8アルキル基を表わし、 $R^{101}$ 、 $R^{103}$   
 および $R^{105}$ はそれぞれ独立して、1)C1~8アルキ  
 ル基、2)C2~8アルケニル基、3)C2~8アルキニル  
 基、または4)Cyc3またはCyc3によって置換され  
 たC1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~  
 8アルキニル基を表わし、Cyc3はCyc1と同じ意  
 味を表わし、Cyc3は1~5個の $R^{109}$ によって置  
 換されていてもよく、 $R^{109}$ は $R^{51}$ と同じ意味を表  
 わし、

【0031】 $R^3$ は、(1)C1~8アルキル基、  
 (2)C2~8アルケニル基、(3)C2~8アルキニ  
 ル基、(4)-COOR<sup>120</sup>、(5)-CONR<sup>121</sup>  $R^{122}$ 、  
 (6)Cyc4、(7)-O

$R^{123}$ 、(8)-COR<sup>131</sup>、(9)-SO<sub>2</sub>  $R^{133}$ 、または(10)任意に選ばれた1~5個の(a)  
 ハロゲン原子、(b)シアノ基、(c)Cyc4、(d)-CO  
 OR<sup>120</sup>、(e)-CONR<sup>121</sup>  $R^{122}$ 、(f)-OR<sup>123</sup>、  
 (g)-SR<sup>124</sup>、(h)-NR<sup>125</sup>  $R^{126}$ 、  
 (i)-NR<sup>127</sup> COR<sup>128</sup>、(j)-SO<sub>2</sub> NR<sup>129</sup>  $R^{130}$ 、  
 (k)-OCOR<sup>131</sup>、(l)-NR<sup>132</sup> SO<sub>2</sub>  $R^{133}$ 、  
 (m)-NR<sup>134</sup> COOR<sup>135</sup>、(n)-N  
 $R^{136}$  CONR<sup>137</sup>  $R^{138}$ 、(o)ケト基によって  
 置換されたC1~8アルキル基、C2~8アルケニル  
 基、またはC2~8アルキニル基を表わし、

【0032】 $R^{120}$  ~  $R^{130}$ 、 $R^{132}$ 、  
 $R^{134}$ 、および $R^{136}$  ~  $R^{138}$ はそれぞれ独立し  
 て、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C2~8アル  
 ケニル基、4)C2~8アルキニル基、5)Cyc4、ま  
 たは6)Cyc4、ハロゲン原子、-OR<sup>148</sup>、-SR<sup>149</sup>、  
 -COOR<sup>150</sup>、または-NHCOR<sup>141</sup>  
 によって置換されたC1~8アルキル基、C2~8アル  
 ケニル基、C2~8アルキニル基を表わすか、 $R^{121}$   
 と $R^{122}$ 、 $R^{129}$ と $R^{130}$ 、 $R^{137}$ と $R^{138}$   
 は一緒になって、1)C2~6アルキレン基、2)-(C2  
 ~6アルキレン基)-O-(C2~6アルキレン基)  
 -、3)-(C2~6アルキレン基)-S-(C2~6アル  
 キレン基)-、または4)-(C2~6アルキレン基)  
 -NR<sup>202</sup>-(C2~6アルキレン基)-を表わし、  
 $R^{202}$ は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル  
 基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基  
 を表わし、

【0033】 $R^{131}$ 、 $R^{133}$ 、および $R^{135}$ はそ  
 れぞれ独立して、1)C1~8アルキル基、2)C2~8アル  
 ケニル基、3)C2~8アルキニル基、4)Cyc4、ま

たは5) Cyc 4、ハロゲン原子、 $-OR^{148}$ 、 $-SR^{149}$ 、 $-COOR^{150}$ 、または $-NHCOR^{141}$ によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基を表わし、 $R^{141}$ は1) C 1～8アルキル基、2) C 2～8アルケニル基、3) C 2～8アルキニル基、4) Cyc 4、または5) Cyc 4によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基を表わし、 $R^{148} \sim R^{150}$ はそれぞれ独立して、1) 水素原子、2) C 1～8アルキル基、3) C 2～8アルケニル基、4) C 2～8アルキニル基、5) Cyc 4、または6) Cyc 4によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基を表わし、Cyc 4はCyc 1と同じ意味を表わし、Cyc 4は1～5個の $R^{144}$ によって置換されていてよく、

【0034】 $R^{144}$ は $R^{51}$ と同じ意味を表わし、mは0～5を表わし、nは0～5を表わす。]で示されるスピロ複素環誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩、

i i) それらの製造方法、および

i i i) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0035】本発明において、C 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を表わす。C 1～18アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびそれらの異性体を表わす。C 2～8アルケニル基とは、1～4個の二重結合を有しているC 2～8アルキル基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0036】C 2～18アルケニル基とは、1～9個の二重結合、好ましくは1～4個の二重結合を有しているC 2～18アルキル基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニ

ル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0037】C 2～8アルキニル基とは、1～4個の三重結合を有しているC 2～8アルキル基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C 2～18アルキニル基とは、1～9個の三重結合、好ましくは1～4個の三重結合を有しているC 2～18アルキル基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0038】ハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子が挙げられる。C 2～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C 3～15の単環炭素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、インデン、ナフタレン、インダン、テトラヒドロナフタレン、ビスクロ[3. 3. 0]オクタン、ビスクロ[4. 3. 0]ノナン、ビスクロ[4. 4. 0]デカン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビスクロ[3. 3. 1]-2-ヘプテ

ン、フルオレン、アントラセン等が挙げられる。

【0039】1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環とは、例えば、1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン環等が挙げられる。

【0040】前記した1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環複素環、または二環、三環式の縮合あるいはスピロ複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピ

ラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ビスクロ [3. 3. 0] オクタネ-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキソラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン環等が挙げられる。

【0041】C3～8の単環式炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙

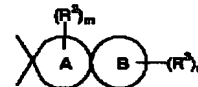
げられる。1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環とは、例えば、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、またはその一部または全部が飽和したものである。1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

【0042】前記した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環で、一部または全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロ

ジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

【0043】式

【化8】

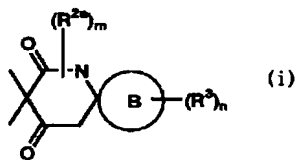
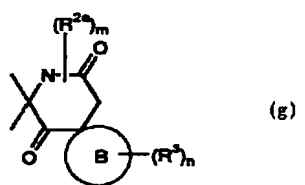
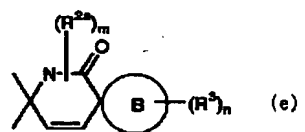
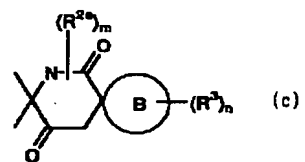
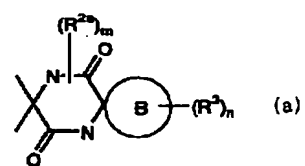


が表わす (i) 共有原子2個で結合する縮合二環、または (ii) スピロ結合するスピロ環としては、以下のものが挙げられる。

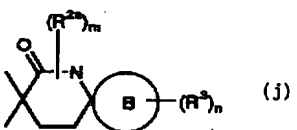
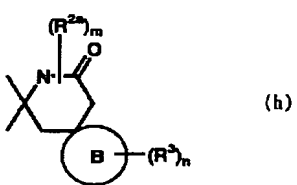
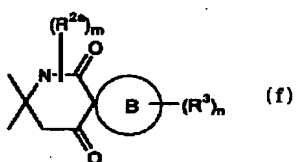
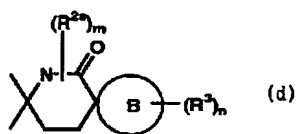
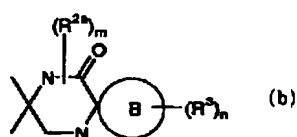
【0044】

【化9】

23



24



【0045】

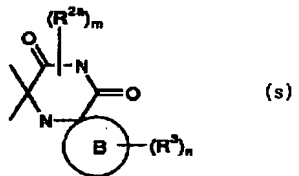
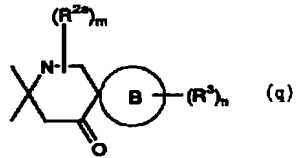
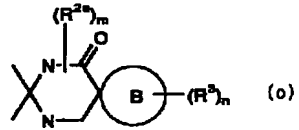
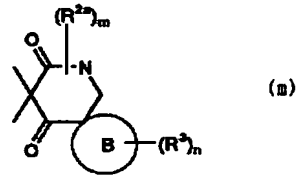
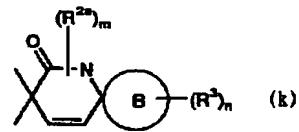
【化10】

30

40

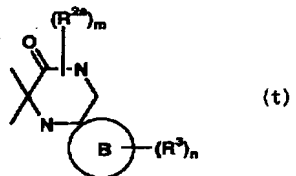
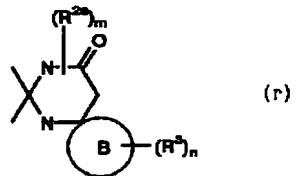
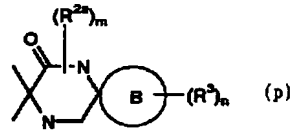
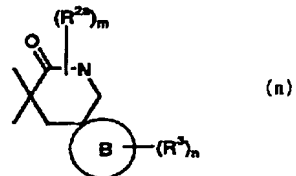
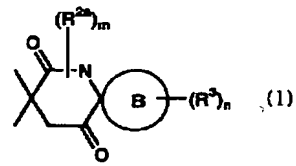
50

25



【0046】

26



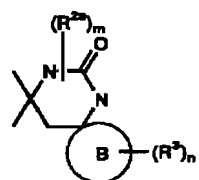
【化11】

30

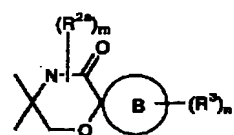
40

50

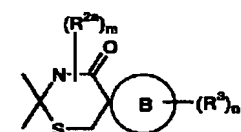
27



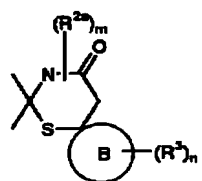
(u)



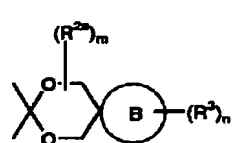
(v)



(y)

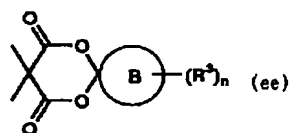


(aa)

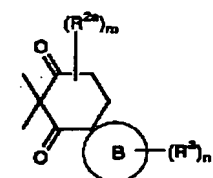


(cc)

【0047】



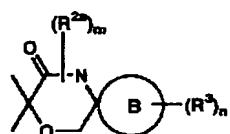
(ee)



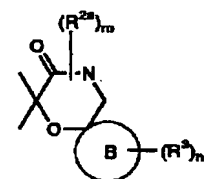
(gg)

【0048】

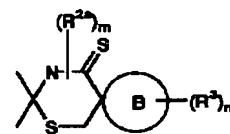
28



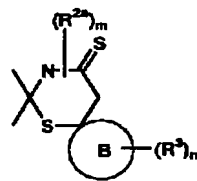
(v)



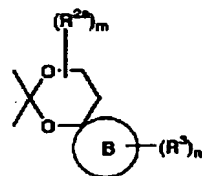
(x)



(z)

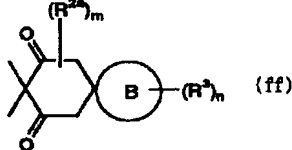


(bb)



(dd)

【化12】

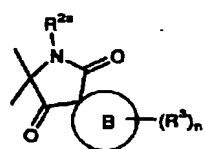


(ff)

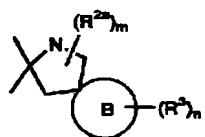
40

【化13】

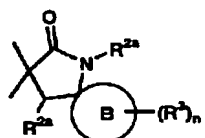
29



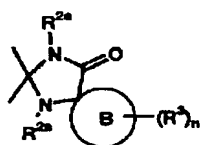
(hh)



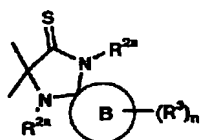
(jj)



(ll)

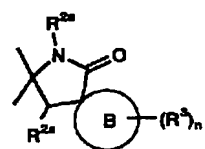


(nn)

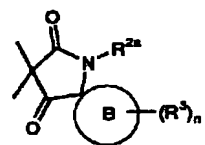


(pp)

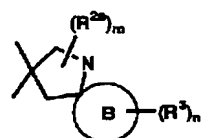
30



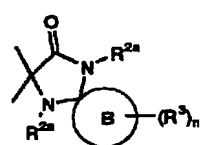
(ii)



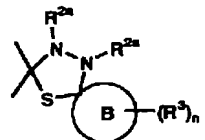
(kk)



(mm)



(oo)



(qq)

【0049】

【化14】

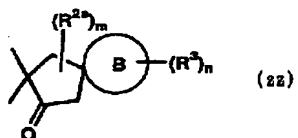
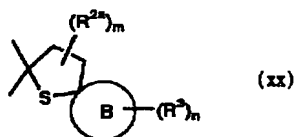
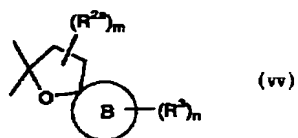
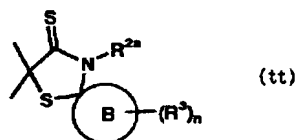
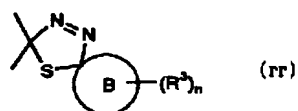
30

40

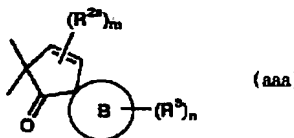
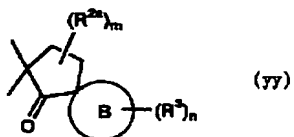
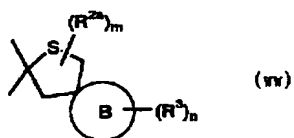
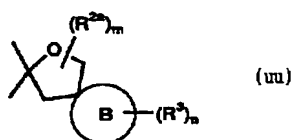
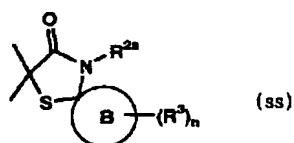
50



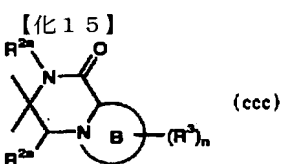
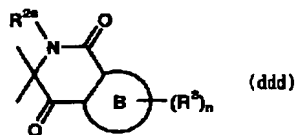
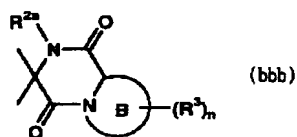
31



32



【0050】



40

【0051】上記基中、R<sup>2a</sup> 基はケト基およびチオケト基を除く R<sup>2</sup> 基と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。B環が表わす C 4～7 の飽和あるいは一部飽和の炭素環としては、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン等が挙げられる。

【0052】また、B環が表わす窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含

50

有する 4～7 員の飽和あるいは一部飽和の複素環としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピ

ン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチオジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

【0053】本発明において、 $R^1$  基、 $R^2$  基、 $R^3$  基が表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。 $R^1$  基としては、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基、Cyc1によって置換されたC1～18アルキル基、Cyc1によって置換されたC2～18アルケニル基、またはCyc1によって置換されたC2～18アルキニル基が好ましく、より好ましくは、C1～18アルキル基、またはCyc1によって置換されたC1～6アルキル基である。Cyc1としては、C3～10の単環炭素環、あるいは二環式の縮合あるいはスピロ炭素環、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～10員の単環複素環、あるいは二環式の縮合あるいはスピロ複素環が好ましく、より好ましくは、C5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～10員の単環式または二環式複素環である。

【0054】具体的にCyc1としては、ベンゼン環、ピラゾール環、イミダゾール環、フラン環、チオフェン環、ベンゾジオキサン環、チアゾール環、キノリン環が好ましい。Cyc1の置換基である $R^{51}$  としては、Cyc2、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{53}$ 、 $-NR^{54}$   $R^{55}$  が好ましい。 $R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$  としては、C1～8アルキル基、Cyc2が好ましい。C1～8アルキルとしてより好ましくは、メチル、エチル、プロピルであり、Cyc2としてより好ましくは、C5～7の単環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリールであり、特に好ましくはベンゼン環である。

【0055】Cyc2の置換基である $R^{77}$  としては、 $-COOR^{81}$ 、 $-CONR^{83}$   $R^{84}$ 、 $-NR^{161}$

$COR^{162}$ 、 $-SO_2NR^{163}$   $R^{164}$ 、 $-NR^{166}$   $SO_2R^{167}$ 、またはこれらによって置換されたC1～8アルキル基が好ましい。 $R^{81}$ 、 $R^{83}$ 、 $R^{84}$ 、 $R^{161}$ 、 $R^{162}$ 、 $R^{163}$ 、 $R^{164}$ 、および $R^{166}$  としては、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc6、 $-NR^{176}$   $R^{177}$  によって置換されたC1～8アルキル基が好ましく、より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、プロピル、フェニル基、ジメチルアミノエチル基等である。また、 $R^{167}$  としてはC1～8アルキル基、Cyc6、 $-NR^{176}$   $R^{177}$  によって置換されたC1～8アルキル基が好ましく、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、フェニル基、ジメチルアミノエチル基等である。

【0056】最も好ましい $R^1$  としては、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、4-メトキシフェニルメチル基、4-プロピルオキシフェニルメチル基、4-フェニルオキシフェニルメチル基、3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、2-フェニルイミダゾール-4-イルメチル基、5-エチルフラン-2-イルメチル基、5-エチルチオフェン-2-イルメチル基、3-クロロ-5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-ジメチルアミノエチルスルホニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(4-ジメチルアミノスルホニルフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(2-ジメチルアミノエチルカルボニルアミノ)フェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-(4-ジメチルアミノカルボニルフェニルオキシ)フェニルメチル基、4-(4-カルボキシフェニルオキシ)フェニルメチル基等が挙げられる。

【0057】 $R^2$  としては、ケト基、チオケト基、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、Cyc3、またはCyc3あるいは $-OR^{90}$  基によって置換されたC1～8アルキル基が好ましい。より好ましくは、ケト基、チオケト基、C1～4アルキル基、C2～4アルケニル基、C2～4アルキニル基、Cyc3、またはCyc3あるいは $-OR^{90}$  基によって置換されたC1～4アルキル基である。最も好ましい $R^2$  としては、ケト基、チオケト基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、ジフェニルエチル基、2-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、2-テトラヒドロフリルメチル基、2-テトラヒドロチエニルメチル基、1-ベンジルピロリジニル基、1-ベンジルピペリジニル基、2-(インドール-

3-イル) エチル基、2-メトキシエチル基等が挙げられる。

【0058】 $R^3$  としては、C1~8アルキル基、-OR<sup>123</sup>、-COR<sup>131</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>133</sup>、またはCyc4によって置換されたC1~8アルキル基が好ましい。最も好ましい $R^3$ としては、メチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルプロピル基、ブチル基、水酸基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、ブトキシ基、ベンジル基、シクロペンチルメチル基が挙げられる。

【0059】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0060】【塩】本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換することができる。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0061】一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換することができる。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0062】一般式(I)で示される化合物またはそれらの非毒性塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に

記載した化合物またはそれらの非毒性塩が挙げられる。一般式(I)で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 $R^0$ 基によって四級化されたものを表わす。 $R^0$ 基は、C1~8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わす。一般式(I)で示される化合物のN-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

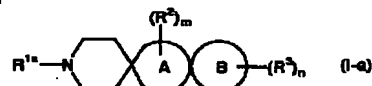
【0063】

10 【本発明化合物の製造方法】一般式(I)で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

(1) (a) 一般式(I)で示される化合物中、 $R^1$ が水素以外の基を表わす化合物、すなわち一般式(I-a)

【0064】

【化16】



(式中、 $R^{1a}$ は $R^1$ が表わす基中、水素以外の基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)

【0065】

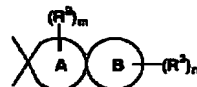
【化17】



(式中、 $R^a$ および $R^b$ は、環化反応によって、

【0066】

【化18】



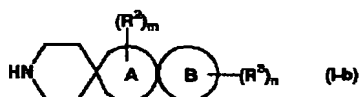
を形成する基であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を環化反応に付すことによって製造することができる。

【0067】この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)中、酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等)あるいは塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド等)の存在下または非存在下において、-10~120℃で反応することにより行われる。また必要であれば、この反応に引き続いて公知の還元、酸化または脱水反応を行ってもよい。さらに必要であれば、これら反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

【0068】(b) 一般式(I)で示される化合物中、 $R^1$ が水素である化合物、すなわち一般式(I-b)

【化19】

37



【0069】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、上記の一般式(I-a)で示される化合物中、 $R^{1a}$ がアミノ基の保護基である化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0070】アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0071】このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、(1)アルカリ加水分解、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)金属錯体を用いる脱保護反応、これらの方法を具体的に説明すると、

【0072】(1)アルカリ加水分解による脱保護反応(例えば、トリフルオロアセチル基)は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

(2)酸条件下での脱保護反応(例えば、*t*-ブトキシカルボニル基)は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100℃の温度で行なわれる。

【0073】(3)加水素分解による脱保護反応(例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基)は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラ

38

ネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

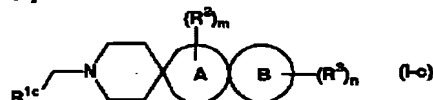
(4)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、ジメドン等)および/または有機酸(酢酸等)の存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0074】また、一般式(I)で示される本発明化合物は、以下の(c)~(j)に示した方法によっても製造することができる。

(c)一般式(I)のうち、 $R^1$ が、C1~18アルキル基、C2~18アルケニル基、C2~18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1~18アルキル基、C2~18アルケニル基、C2~18アルキニル基を表わし、かつ $R^1$ が窒素原子と-CH<sub>2</sub>-を介して結合する化合物、すなわち一般式(I-c)

【0075】

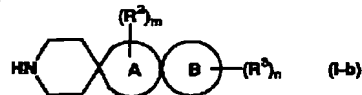
【化20】



【0076】(式中、 $R^{1c}$ はC1~17アルキル基、C2~17アルケニル基、C2~17アルキニル基、または任意に選ばれた1~5個の(a)ハロゲン原子、(b)-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(c)-COOR<sup>9</sup>、(d)-OR<sup>14</sup>、(e)-SR<sup>15</sup>、(f)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(g)-NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、(h)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、(i)-OCOR<sup>22</sup>、(j)-NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、(k)-NR<sup>25</sup>COR<sup>26</sup>、(l)-NR<sup>27</sup>CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>、(m)Cyc1、(n)ケト基、(o)-N(SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>によって置換されたC1~17アルキル基、C2~17アルケニル基またはC2~17アルキニル基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(I-b)

【0077】

【化21】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(III)

【0078】

【化22】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で

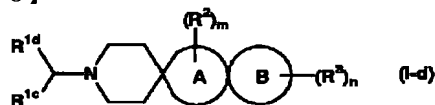
示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

【0079】この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。また、この還元的アミノ化反応は、 $R^1$  基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行なうことができる。

【0080】(d) 一般式 (I) のうち、 $R^1$  が、C1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1～18アルキル基、C2～18アルケニル基、C2～18アルキニル基を表わし、かつ $R^1$  が窒素原子と—CH( $R^{1d}$ )—（基中、 $R^{1d}$  は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わす。）を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-d)

【0081】

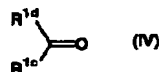
【化23】



（式中、 $R^{1d}$  は、C1～17アルキル基、C2～17アルケニル基、C2～17アルキニル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (I-v)

【0082】

【化24】

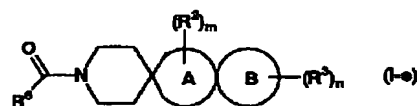


（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより、製造することができる。

【0083】この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、ルイス酸（四塩化チタン等）を用いて、0～40℃で反応させ、さらに、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

【0084】(e) 一般式 (I) のうち、 $R^1$  が、CO  $R^6$  を表わす化合物、すなわち一般式 (I-e)

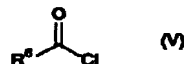
【化25】



（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (V)

【0085】

【化26】

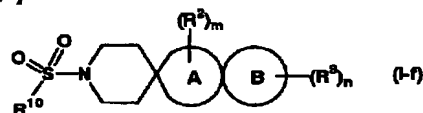


（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

【0086】このアミド化反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）もしくはアルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0087】(f) 一般式 (I) のうち、 $R^1$  が  $SO_2$   $R^{10}$  を表わす化合物、すなわち一般式 (I-f)

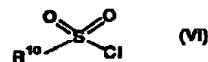
【化27】



（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VI)

【0088】

【化28】



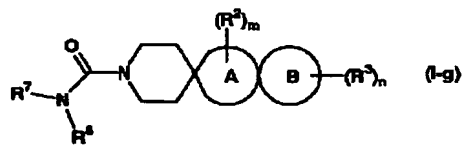
（式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

【0089】このスルホンアミド化反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、三級アミン（ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0090】(g) 一般式 (I) のうち、 $R^1$  が CON  $R^7$   $R^8$  を表わす化合物、すなわち一般式 (I-g)

【化29】

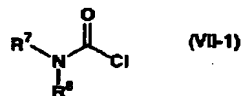
41



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VII-1)

【0091】

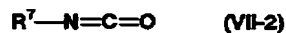
【化30】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で  
示される化合物または、一般式 (VII-2)

【0092】

【化31】



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物を反応させることにより製造することが  
できる。

【0093】この一般式 (I-b) と一般式 (VII-1) との反応は公知であり、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、0~40℃で反応させることにより行なわれる。この一般式 (I-b) と一般式 (VII-2) との反応は公知であり、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0094】(h) 一般式 (I) のうち、R<sup>1</sup> が -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-R<sup>1h</sup> (R<sup>1h</sup> は、C1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基または種々の置換基によって置換されたC1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-h)

【0095】

【化32】



【0096】(式中、R<sup>1h</sup> は、C1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基または任意に選ばれた1~4個の(a)ハロゲン原子、(b)

42

-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(c)-COOR<sup>9</sup>、(d)-OR<sup>14</sup>、(e)-SR<sup>15</sup>、(f)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、(g)-NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、(h)-SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、(i)-OCOR<sup>22</sup>、(j)-NR<sup>23</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、(k)-NR<sup>25</sup>COOR<sup>26</sup>、(l)-NR<sup>27</sup>CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>、(m)Cyc1、(n)ケト基、(o)-N(SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>によって置換されたことによって置換されたC1~16アルキル基、C2~16アルケニル基、C2~16アルキニル基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (VIII)

【0097】

【化33】



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は公知であり、有機溶媒 (メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、三級アミン (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等) の存在下または非存在下で、40~100℃で反応させることにより行なわれる。

【0098】(j) 一般式 (I) のうち、R<sup>1</sup> が -CH<sub>2</sub>-C(=O)-R<sup>1j</sup> (R<sup>1j</sup> は、R<sup>1h</sup> と同じ意味を表わす。) を表わす化合物、すなわち一般式 (I-j)

【0099】

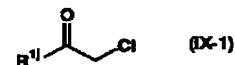
【化34】



(式中、R<sup>1j</sup> は、R<sup>1h</sup> と同じ意味を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-b) で示される化合物と一般式 (IX-1)

【0100】

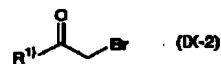
【化35】



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物または、一般式 (IX-2)

【0101】

【化36】



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物を反応させることにより製造すること

ができる。

【0102】これらの反応は公知であり、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、三級アミン（イソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0103】また、一般式（I）で示される化合物中、基中に少なくとも1つのカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を有する化合物は、それぞれが相応しい保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を有する化合物を用いて上記（a）～（j）の反応を行い、引き続いて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0104】カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

【0105】チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、アセトアミドメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene 他、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0106】アミノ基の保護基の脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。カルボキシル基、水酸基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、（1）アルカリ加水分解、（2）酸性条件下における脱保護反応、（3）加水素分解による脱保護反応、（4）シリル基の脱保護反応、（5）金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。これらの方法のうち、（1）、（2）、（3）、（5）は、前記したアミノ基の保護基の脱保護反応と同様の方法によって行なわれる。

【0107】（4）を具体的に説明すると、シリル基の脱保護反応は、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。当業者には容易に理解できることではあるが、これ

らの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0108】（2）少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物は、上記で製造した一般式（I）で示される化合物と、一般式（X）

【化37】



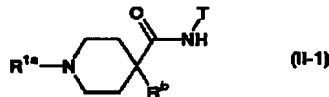
【0109】（式中、 $R^0$  は、C1～8アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、Qは、ハロゲン原子を表わす。）で示される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

【0110】（3）少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物は、上記で製造した一般式（I）で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキソソ（商品名、以下、オキソソと略記する；ポタシウムパーオキシモノスルフェート）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

【0111】一般式（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII-1）、（VII-2）、（VIII）、（IX-1）、（IX-2）および（X）で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。例えば、一般式（III）で示される化合物のうち、6-ホルミル-1, 4-ベンゾジオキサンは市販されている。また、一般式（II）で示される化合物として、例えば、一般式（II-1）

【0112】

【化38】

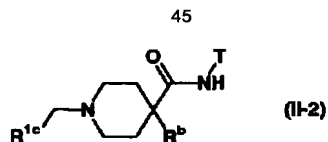


（式中、Tは-L-（ポリスチレン樹脂）、C1～8アルキル基、C3～8の単環式炭素環、またはC3～8の単環式炭素環あるいは5～7員の単環式複素環によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、Lは二価基を表わす。）

や、一般式（II-2）

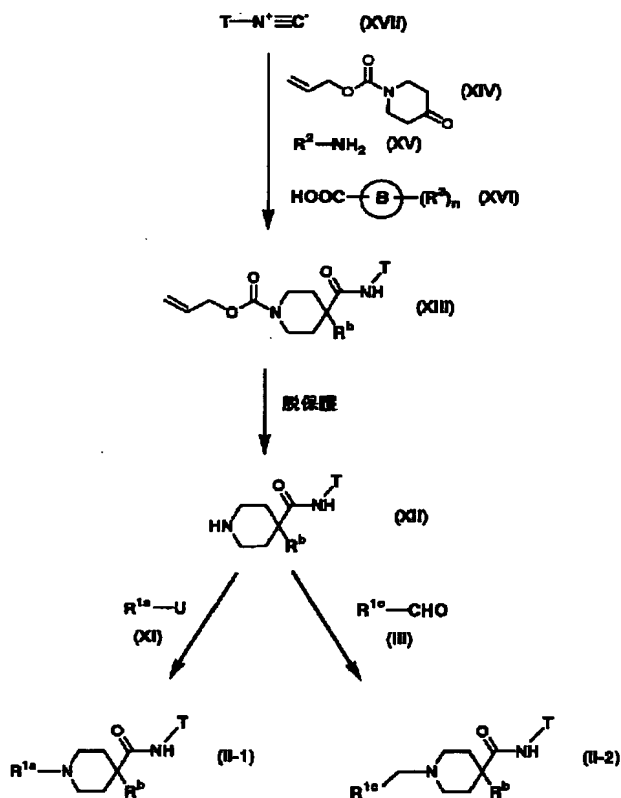
【0113】

【化39】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。本発明において、Lが表わす二価基とは例えば、メチレン基が挙げられる。また、末端アミノ基ポリスチレン樹脂、つまりNH<sub>2</sub>-L- (ポリスチレン樹脂)としては、例えば、アミノメチルポリスチレン樹脂が挙げられる。

10  
反応工程式 (1)



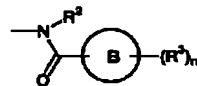
【0116】反応工程式(1)中、Uはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。反応工程式(1)中、一般式(XVII)で示される化合物は、市販されているか、公知の方法または後記の実施例に記載の方法により製造することができる。例えば、市販されているものとして、ベンジルイソシアニド、ブチルイソシアニド、2-モルホリノエチルイソシアニド等がある。本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

【0117】本明細書中の各反応における反応生成物、または最終反応の生成物は通常の前記精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、

46

【0114】一般式(II-1)および一般式(II-2)で示される化合物中、例えばR<sup>b</sup>が

【化40】



である化合物は、以下の反応工程式(1)の方法によって製造することができる。

【0115】

【化41】

薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、溶媒による洗浄、再結晶またはそれらの組み合わせ等の方法により精製することができる。

【0118】

【薬理活性】一般式(I)で示される本発明化合物の有効性は、例えば、以下の実験によって証明された。先述したように、HIVがCD4陽性細胞上の受容体であるCXCR4、あるいはCCR5に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIVウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、HIVウイルスを大量スクリーニングに使用するには、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性(R5)HIV-1とRANTES、MIP-1α、MIP-1βが共にC



CCR5に結合することから、HIV側とRANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 側双方のCCR5結合部位、並びにCCR5側のRANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ およびHIV結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗AIDS薬（逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害）と異なる作用機序であるHIVウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIVの代わりにCCR5の内因性リガンドであるRANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ を用いたアッセイ系が利用可能である。

【0119】具体的には、MIP-1 $\alpha$ とCCR5の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、CCR5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、MIP-1 $\alpha$ がCCR5を介して誘導するCa<sup>2+</sup>イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。T細胞指向性(X4)HIVと、SDF-1が共にCXCR4に結合することから、同様な考え方が可能である。

#### 【0120】【実験方法】

##### (1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1: 5'-AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号1) およびhCCR5XbaI-R1: 5'-AGCTAGTCTAGAGTGCACAACCTCTGACTGGGTCAACA-3' (配列番号2) は、GenBank U54994の配列に基き設計した。ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応(95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72℃で1分]×35回)を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) をもちいて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

##### 【0121】(2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清(10%)、ペニシリン(50 U/ml)、ストレプトマイシン(50 mg/ml)含有)を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にプラストサイジン(5 mg/ml)を添加し、培養した。

##### (3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5をCHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/mlのプラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

【0122】(4) MIP-1 $\alpha$ によるCCR5を介するCa<sup>2+</sup>イオン濃度の一過性上昇誘導活性に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞(CCR5/CHO細胞)を、Ham's F-12培地およびFBS(10%)に懸濁し、96穴プレートに3.0×10<sup>6</sup>細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地(Fura-2AM(5  $\mu$ M)、Probenecid(2.5mM)およびHEPES(20 mM; pH7.4)含有)を80  $\mu$ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES(20 mM; pH7.4)溶液で2回洗浄した後、同溶液を100  $\mu$ l/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES(20 mM; pH7.4)溶液で希釈した組み換えヒトMIP-1 $\alpha$ (PeproTech)を、最終濃度10 nM添加した。ヒトMIP-1 $\alpha$ によって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器(浜松ホトニクス)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

【0123】阻害率=(E<sub>c</sub>-E<sub>a</sub>)/E<sub>c</sub>×100

E<sub>c</sub>: MIP-1 $\alpha$ による[Ca<sup>2+</sup>]一過性上昇の測定値

E<sub>a</sub>: 試験化合物を添加した時のMIP-1 $\alpha$ による[Ca<sup>2+</sup>]一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は、10  $\mu$ Mで50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1(1)の化合物はIC<sub>50</sub>値が0.74  $\mu$ M、実施例5の化合物は0.012  $\mu$ Mであった。CCR5指向性のHIV株に対して吸着阻害効果を有する化合物を見出す系に関しては上述したが、この系を用いてCCR5あるいはそのリガンドの作用を阻害する化合物も見出すことは当然可能である。同様にして、他のケモカイン受容体とそのリガンドの作用を阻害する化合物を見出すことが可能である。

【0124】【毒性】本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0125】【医薬品への適用】ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、ケモカイン/ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および/または治療に有用である。

【0126】一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0127】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0128】経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤

（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン

酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

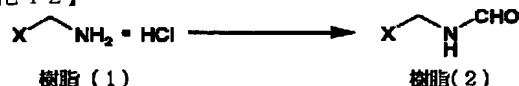
【0129】非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

#### 【0130】

【実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。R\*とS\*は、絶対位置を表わさず相対位置のみを表わす。

#### 【0131】参考例1 樹脂(2)の合成

##### 【化42】



【0132】アミノメチルポリスチレン樹脂・塩酸塩（樹脂(1)；Xはポリスチレン樹脂を表わす。）（30.0g）（1%ジビニルベンゼン共重合体、渡辺化学、カタログ番号A00062）をジメチルホルムアミド（300ml）、10%ジイソプロピルエチルアミン-ジメチルホルムアミド溶液（300ml）およびジメチルホルムアミド（300ml）で順次洗浄し、ジメチルホルムアミド（200ml）に懸濁した。懸濁液に、ギ酸（10.2ml）およびジイソプロピルカルボジイミド（42.3ml）を、氷冷下で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取り、ジメチルホルムアミド（250ml×3回）、ジクロロメタン（250ml×4回）、メタノール（250ml×2回）およびジクロロメタン（250ml×4回）で洗浄して、樹脂(2)を得た。IR (KBr) :  $\nu$  1682 $\text{cm}^{-1}$ 。

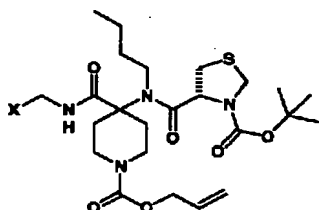
#### 【0133】参考例2 樹脂(3)の合成

##### 【化43】



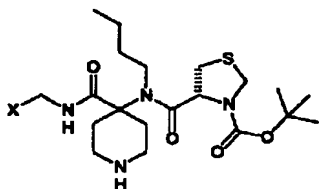
【0134】参考例1で得た樹脂(2)のジクロロメタン(300ml)懸濁液に、トリエチルアミン(18.8ml)、四塩化炭素(13.0ml)およびトリフェニルホスフィン(35.4g)を加え、1時間加熱還流した。反応溶液を室温で冷却後、樹脂をろ取した。樹脂を、ジクロロメタン(250ml×3回)、メタノール(250ml×1回)およびジクロロメタン(250ml×2回)で洗淨し、減圧乾燥して、樹脂(3)(28.2g)を得た。  
IR (KBr) :  $\nu$  2147 $\text{cm}^{-1}$ 。

【0135】参考例3 化合物(1)の合成  
【化44】



【0136】参考例2で製造した樹脂(3)(0.5g)のテトラヒドロフラン/メタノール(1:1; 5ml)の懸濁液に、N-アリルオキシカルボニル-4-ピペリドン(0.40g)、n-ブチルアミン(0.21ml)およびN-(t-ブチルオキシカルボニル)-L-チオプロリン(0.51g)を加え、65℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン(5ml×2回)、メタノール(5ml×2回)およびジクロロメタン(5ml×2回)で洗淨して、化合物(1)を得た。

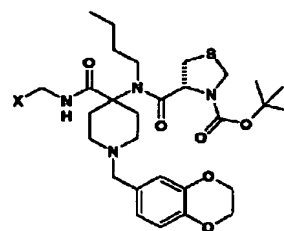
【0137】参考例4 化合物(2)の合成  
【化45】



【0138】参考例3で製造した化合物(1)のジクロロメタン(5ml)懸濁液に、酢酸(0.16ml)、水素化トリブチルスズ(0.35ml)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)錯体(50mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジクロロメタン(5ml×3回)、メタノール(5ml×2回)、ジクロロメタン(5ml×2回)およびジメチルホルムアミド(5ml×3回)で洗淨して、化合物(2)を得た。

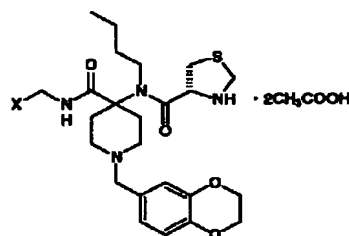
【0139】参考例5 化合物(3)の合成  
【化46】

52



【0140】参考例4で製造した化合物(2)のジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液に、6-ホルミル-1,4-ベンゾジオキサン(0.21g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.28g)および酢酸(0.05ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液から樹脂をろ取し、ジメチルホルムアミド(5ml×2回)、ジクロロメタン(5ml×2回)、メタノール(5ml×2回)およびジクロロメタン(5ml×4回)で洗淨して、化合物(3)を得た。

【0141】参考例6 化合物(4)の合成  
【化47】

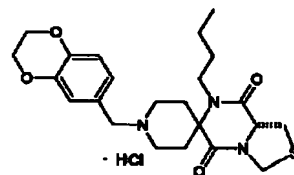


【0142】参考例5で製造した化合物(3)を、50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン(5ml)溶液に懸濁し、室温で5分間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂を再度50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液(5ml)に懸濁し、室温で30分間攪拌した。反応溶液からろ取した樹脂を、ジクロロメタン(5ml×4回)、トルエン(5ml×4回)、1.25M酢酸-トルエン溶液(5ml×1回)で洗淨して、化合物(4)を得た。

【0143】実施例1

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3,4-(2-チアプロパノ)-9-[(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル]-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【化48】



【0144】参考例6で製造した化合物(4)を1.25M酢酸-トルエン溶液(5ml)に懸濁し、90℃で24時間攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた樹脂をクロロホルム-メタノール(1:1; 5ml×2回)で洗淨

53

した。ろ液と洗浄液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア化学、FL60D；クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製した。得られた残渣のメタノール溶液を、1 N塩酸で酸性にした後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物（58 mg）を得た。

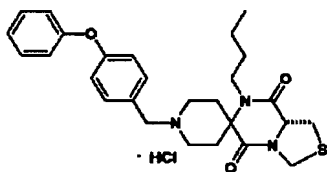
TLC：Rf 0.56（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）： $\delta$  7.08（d, J = 2.2 Hz, 1 H）, 7.01（dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H）, 6.93（d, J = 8.4 Hz, 1 H）, 4.88（d, J = 10.2 Hz, 1 H）, 4.54（dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H）, 4.47（d, J = 10.2 Hz, 1 H）, 4.27（s, 4 H）, 4.17（s, 2 H）, 4.08（m, 1 H）, 3.70 - 3.45（m, 4 H）, 3.30 - 3.05（m, 3 H）, 2.51（m, 1 H）, 2.40 - 2.15（m, 3 H）, 1.80 - 1.25（m, 4 H）, 0.95（t, J = 7.0 Hz, 3 H）。

#### 【0145】実施例1（1）

（3R）-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 4-（2-チアプロパノ）-9-〔（4-フェノキシフェニル）メチル]-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン・塩酸塩

#### 【化49】



【0146】参考例2で製造した樹脂（3）、N-アシルオキシカルボニル-4-ピペリドン、n-ブチルアミン、N-（t-ブチルオキシカルボニル）-L-チオプロリン、および4-フェノキシベンズアルデヒドを用いて、参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.64（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

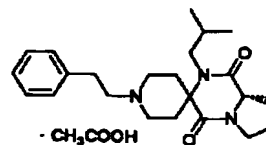
NMR（CD<sub>3</sub>OD）： $\delta$  7.54（m, 2 H）, 7.41（m, 2 H）, 7.19（m, 1 H）, 7.12 - 6.98（m, 4 H）, 4.89（d, J = 10.4 Hz, 1 H）, 4.55（dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H）, 4.47（d, J = 10.4 Hz, 1 H）, 4.33（s, 2 H）, 4.11（m, 1 H）, 3.70 - 3.35（m, 4 H）, 3.28 - 3.08（m, 3 H）, 2.49（m, 1 H）, 2.40 - 2.18（m, 3 H）, 1.75 - 1.45（m, 1 H）, 1.45 - 1.25（m, 3 H）, 0.95（t, J = 7.0 Hz, 3 H）。

#### 【0147】実施例2

（3S）-1-（2-メチルプロピル）-2, 5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-（2-フェニルエチル）-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン・酢酸塩

54

#### 【化50】



【0148】参考例2で製造した樹脂（3）（200 mg）のテトラヒドロフラン（1 ml）とメタノール（1 ml）の懸濁液に、室温でN-（2-フェニルエチル）-4-ピペリドン（252 mg）、イソブチルアミン（0.123 ml）およびN-（t-ブチルオキシカルボニル）-L-プロリン（267 mg）を加えた。反応混合物を65℃で20時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、樹脂をろ取した。得られた樹脂をテトラヒドロフラン（3 ml×4回）および塩化メチレン（3 ml×5回）で洗浄し、乾燥して、樹脂（384 mg）を得た。得られた樹脂（146 mg）を50%トリフルオロ酢酸-塩化メチレン溶液（2 ml）に懸濁させ、室温で30分攪拌した。反応溶液をろ過し、塩化メチレン（2 ml×4回）、メタノール（2 ml×4回）、および塩化メチレン（2 ml×4回）で洗浄した。得られた樹脂を1.25 M酢酸-トルエン溶液（2 ml）に懸濁した。反応混合物を90℃で20時間攪拌した。反応混合物をろ過し、トルエン（2 ml×3回）およびメタノール（2 ml×4回）で洗浄した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（7 mg）を得た。

【0149】TLC：Rf 0.53（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）： $\delta$  7.40 - 7.15（m, 5 H）, 4.37（m, 1 H）, 3.80 - 3.40（m, 5 H）, 3.20（m, 1 H）, 3.10 - 2.80（m, 5 H）, 2.63（m, 1 H）, 2.50 - 2.20（m, 4 H）, 2.15 - 1.75（m, 5 H）, 1.98（s, 3 H）, 0.94（d, J = 7.0 Hz, 3 H）, 0.88（d, J = 7.0 Hz, 3 H）。

#### 【0150】実施例2（1）～2（64）

参考例2で製造した樹脂（3）、相当する4-ピペリドン誘導体、相当するアミン誘導体および相当するアミノ酸誘導体を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の表1A-1～1A-7に示した本発明化合物を得た。また、それらの化合物名および物性値を、以下の表1B-1～1B-7に示した。本明細書の表に記載する高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の測定条件を以下に示した。

#### 【0151】〔条件A〕

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50×4.6 mm I.D.、S-5 $\mu$ m、120A

使用した流速：1 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：メタノール

測定開始後2分間はA液とB液の混合比を90/10に固定し

た。その後20分間でA液とB液の混合比を20/80に直線的に変えた。その後5分間A液とB液の混合比を20/80に固定した。その後1分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変えた。

【0152】 [条件B]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A

使用した流速：1 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：メタノール

測定開始後1分間はA液とB液の混合比を90/10に固定した。その後16分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後1分間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後1分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変えた。

【0153】 [条件C]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A

使用した流速：1 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：メタノール

測定開始時A液とB液の混合比を90/10にした。その後16分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後0.5分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変

えた。

【0154】 [条件D]

使用したカラム：YMC-Pack FL-ODS、50 x 4.6mm I.D.、S-5um、120A

使用した流速：3 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：メタノール

測定開始時A液とB液の混合比を90/10にした。その後5分間でA液とB液の混合比を10/90に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を10/90に固定した。その後0.1分間でA液とB液の混合比を90/10に直線的に変えた。

【0155】 [条件E]

使用したカラム：Xterra™ MS C18 5 um、4.6 x 50mm I.D.

使用した流速：3 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

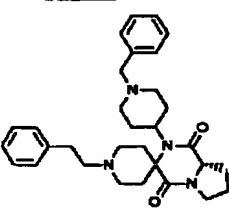
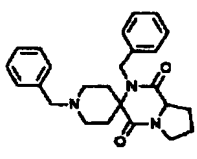
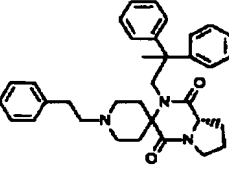
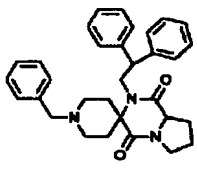
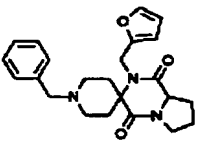
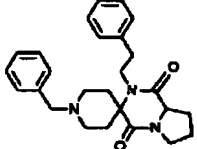
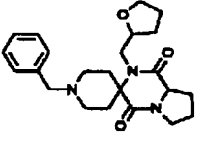
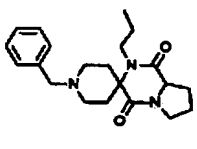
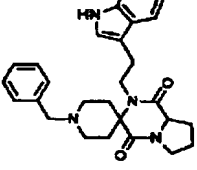
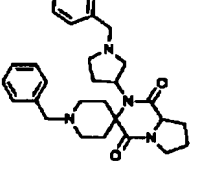
20 B液：0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

【0156】

【化51】

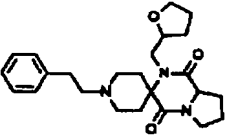
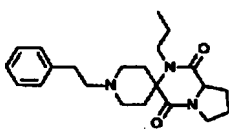
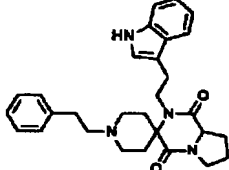
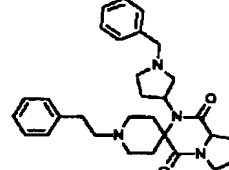
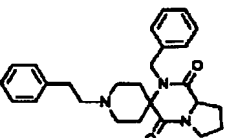
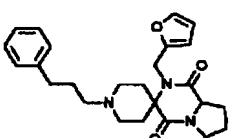
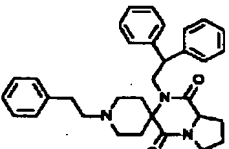
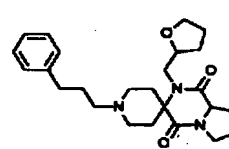
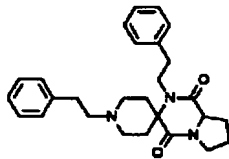
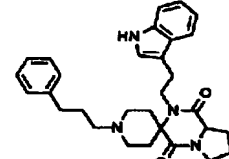
表 1A-1

実施例	構造式	実施例	構造式
2(1)		2(6)	
2(2)		2(7)	
2(3)		2(8)	
2(4)		2(9)	
2(5)		2(10)	

【0157】

【化52】

表 1 A-2

実施例	構造式	実施例	構造式
2(11)		2(16)	
2(12)		2(17)	
2(13)		2(18)	
2(14)		2(19)	
2(15)		2(20)	

【0158】

【化53】

表 1 A-3

実施例	構造式	実施例	構造式
2(21)		2(26)	
2(22)		2(27)	
2(23)		2(28)	
2(24)		2(29)	
2(25)		2(30)	

【0159】

【化54】



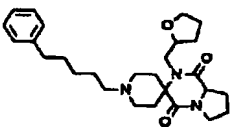
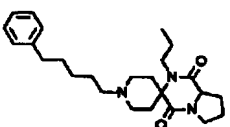
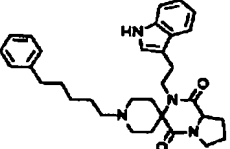
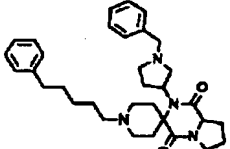
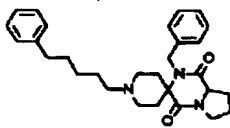
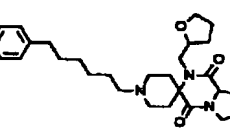
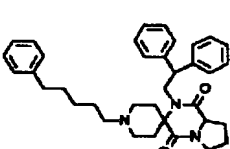
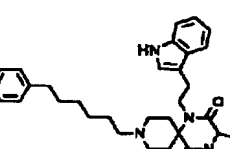
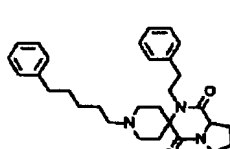
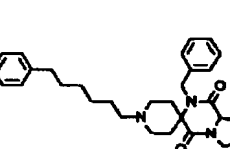
表 1A-4

実施例	構造式	実施例	構造式
2(31)		2(36)	
2(32)		2(37)	
2(33)		2(38)	
2(34)		2(39)	
2(35)		2(40)	

【0160】

【化55】

表 1A-5

実施例	構造式	実施例	構造式
2(41)		2(46)	
2(42)		2(47)	
2(43)		2(48)	
2(44)		2(49)	
2(45)		2(50)	

【0161】

【化56】

表 1 A-8

実施例	構造式	実施例	構造式
2(51)		2(56)	
2(52)		2(57)	
2(53)		2(58)	
2(54)		2(59)	
2(55)		2(60)	

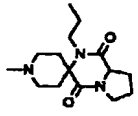
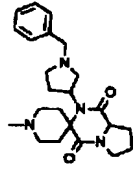
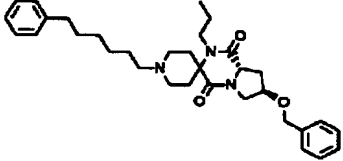
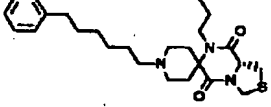
【0162】

【化57】

表 1A-7

【0163】

【表 1】

実施例	構造式
2(61)	
2(62)	
2(63)	
2(64)	

10

20

30

40

50

表1B-1

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(1)	(3S)-1-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.11	501 (M + H) <sup>+</sup>
2(2)	(3S)-1-(2,2-ジフェニルプロピル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.66	522 (M + H) <sup>+</sup>
2(3)	1-(2-フランニルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.72	394 (M + H) <sup>+</sup>
2(4)	1-(2-テトラヒドロフランニルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.94	398 (M + H) <sup>+</sup>
2(5)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.18	457 (M + H) <sup>+</sup>
2(6)	1,9-ジベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.09	404 (M + H) <sup>+</sup>
2(7)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	A	APCI (Pos., 40 V)	20.7	494 (M + H) <sup>+</sup>
2(8)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.15	418 (M + H) <sup>+</sup>
2(9)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.95	356 (M + H) <sup>+</sup>
2(10)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-ベンジル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.93	473 (M + H) <sup>+</sup>

【0164】

【表2】

表1B-2

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(11)	1-(2-テトラヒドロフランニルメチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(2-フェニルエチル)-1,4,9- トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.01	412 (M + H) <sup>+</sup>
2(12)	1-(2-(3-インドール)エチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(2-フェニルエチル)-1,4,9- トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.24	471 (M + H) <sup>+</sup>
2(13)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチ ル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5] ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.16	418 (M + H) <sup>+</sup>
2(14)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9- (2-フェニルエチル)-1,4,9-ト リアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.4	508 (M + H) <sup>+</sup>
2(15)	1-(2-フェニルエチル)-2,5- ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(2- フェニルエチル)-1,4,9-トリ アザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	432 (M + H) <sup>+</sup>
2(16)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(2-フェニルエチ ル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5] ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.02	370 (M + H) <sup>+</sup>
2(17)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニ ル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロ パノ-9-(2-フェニルエチル)- 1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウン デカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.97	487 (M + H) <sup>+</sup>
2(18)	1-(2-フランニルメチル)-2,5-ジ オキソ-3,4-プロパノ-9-(3- フェニルプロピル)-1,4,9-トリ アザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.13	422 (M + H) <sup>+</sup>
2(19)	1-(2-テトラヒドロフランニルメチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ -9-(3-フェニルプロピル)-1, 4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ ン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.07	426 (M + H) <sup>+</sup>
2(20)	1-(2-(3-インドール)エチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(3-フェニルプロピル)-1,4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.29	485 (M + H) <sup>+</sup>

【0165】

【表3】

表1B-3

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(21)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	432 (M + H) <sup>+</sup>
2(22)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.46	522 (M + H) <sup>+</sup>
2(23)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.28	446 (M + H) <sup>+</sup>
2(24)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.09	384 (M + H) <sup>+</sup>
2(25)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(3-フェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.03	501 (M + H) <sup>+</sup>
2(26)	1-(2-フランイルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.22	436 (M + H) <sup>+</sup>
2(27)	1-(2-テトラヒドロフランイルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.14	440 (M + H) <sup>+</sup>
2(28)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.35	499 (M + H) <sup>+</sup>
2(29)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.29	446 (M + H) <sup>+</sup>
2(30)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.51	536 (M + H) <sup>+</sup>

【0166】

【表4】

表1B-4

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(31)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.34	460 (M + H) <sup>+</sup>
2(32)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.17	398 (M + H) <sup>+</sup>
2(33)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(4-フェニルブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.09	515 (M + H) <sup>+</sup>
2(34)	1-(2-フランメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.02	380 (M + H) <sup>+</sup>
2(35)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.91	384 (M + H) <sup>+</sup>
2(36)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.18	443 (M + H) <sup>+</sup>
2(37)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.13	390 (M + H) <sup>+</sup>
2(38)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.42	480 (M + H) <sup>+</sup>
2(39)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	3.18	404 (M + H) <sup>+</sup>
2(40)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-フェニル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos, 20 V)	2.92	342 (M + H) <sup>+</sup>

【0167】

【表5】



表1B-6

実施例 番号	化合物名	HPLC 条件	Mass条件	保持時間 (分)	Massデータ
2(41)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(5-フェニルベンチル)-1,4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ ン	C	APCI (Pos., 40 V)	13.3	454 (M + H) <sup>+</sup>
2(42)	1-(2-(3-インドール)エチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(5-フェニルベンチル)-1,4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ ン	B	ESI (Pos., 20 V)	3.48	513 (M + H) <sup>+</sup>
2(43)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルベン チル)-1,4,9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	ESI (Pos., 20 V)	3.42	460 (M + H) <sup>+</sup>
2(44)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2, 5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9- (5-フェニルベンチル)-1,4,9- トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	17.0	550 (M + H) <sup>+</sup> , 400, 293, 181
2(45)	1-(2-フェニルエチル)-2,5- ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(5- フェニルベンチル)-1,4,9-トリ アザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.47	474 (M + H) <sup>+</sup>
2(46)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(5-フェニルベン チル)-1,4,9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.3	412 (M + H) <sup>+</sup>
2(47)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニ ル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロ パノ-9-(5-フェニルベンチル)- 1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデ カン	B	APCI (Pos., 40 V)	13.9	529 (M + H) <sup>+</sup> , 464, 370, 220
2(48)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(6-フェニルヘキシル)-1,4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ ン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.38	468 (M + H) <sup>+</sup>
2(49)	1-(2-(3-インドール)エチル)- 2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ- 9-(6-フェニルヘキシル)-1,4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.55	527 (M + H) <sup>+</sup>
2(50)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3, 4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキ シル)-1,4,9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	16.5	474 (M + H) <sup>+</sup> , 310, 201

【0168】

【表6】

表 1 B-6

実施例番号	化合物名	HPLC条件	Mass条件	保持時間(分)	Massデータ
2(51)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.7	564 (M + H) <sup>+</sup>
2(52)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	16.9	488 (M + H) <sup>+</sup> , 324, 217
2(53)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	C	APCI (Pos., 40 V)	14.0	426 (M + H) <sup>+</sup> , 262
2(54)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.3	543 (M + H) <sup>+</sup>
2(55)	1-(2-フェニルメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.72	318 (M + H) <sup>+</sup>
2(56)	1-(2-テトラヒドロフランメチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.59	322 (M + H) <sup>+</sup>
2(57)	1-(2-(3-インドール)エチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.96	381 (M + H) <sup>+</sup>
2(58)	1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.87	328 (M + H) <sup>+</sup>
2(59)	1-(2,2-ジフェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	3.16	418 (M + H) <sup>+</sup>
2(60)	1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.94	342 (M + H) <sup>+</sup>

【0169】

【表 7】

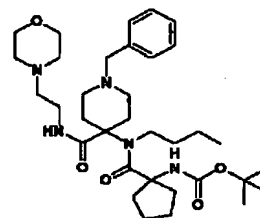
表 1 B-7

実施例番号	化合物名	HPLC条件	Mass条件	保持時間(分)	Massデータ
2(61)	1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	B	APCI (Pos., 40 V)	6.6	280 (M + H) <sup>+</sup>
2(62)	1-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-2,5-ジオキソ-3,4-プロパノ-9-メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	E	ESI (Pos., 20 V)	2.83	397 (M + H) <sup>+</sup>
2(63)	(3S)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-(2R)-2-ベンジルオキシ-1,3-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	D	APCI (Pos., 40 V)	3.90	532 (M + H) <sup>+</sup>
2(64)	(3R)-1-プロピル-2,5-ジオキソ-3,4-(2S)-2-テトラヒドロフランオキシ-1,3-プロパノ-9-(6-フェニルヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン	D	APCI (Pos., 40 V)	4.16	444 (M + H) <sup>+</sup> , 398

【0170】 参考例 7

1-ベンジル-4-[N-ブチル-N-(1-t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンチルカルボニル]アミノ-4-[(2-モルホリノエチル)アミノ]カルボニルピペリジン

【化 58】

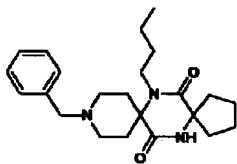


クロペンタンカルボン酸 (2.0 g)、1-ベンジルピペリドン (1.6 ml) および n-ブチルアミン (1.1 ml) のメタノール (70 ml) 溶液に、2-モルホリノエチルイソシアニド (1.2 ml) を加え、60℃で一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、標題の粗生成物 (2.03 g) をろ取した。これは精製することなく次の反応に用いた。

【0172】実施例 3

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン

【化 59】



【0173】参考例 7 で製造した化合物 (1.56 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。混合溶液を 15 分間撹拌し、さらに室温で一晩撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、撹拌後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、ろ取して以下の物性値を有する標題化合物 (674 mg) を得た。

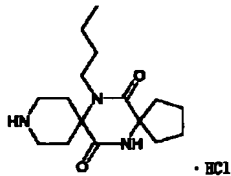
TLC : 0.56 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34-7.27 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 4H), 2.30-2.11 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 8H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0174】実施例 4

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【化 60】



【0175】実施例 3 で製造した化合物 (674 mg) のエタノール (18 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、20%水酸化パラジウム炭素 (135 mg) を加えた。

・ (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9

混合物を水素雰囲気下、45℃で一晩撹拌した。反応混合物を放冷後、アルゴン置換し、セライト (登録商標) をろ過した。ろ液に 4N 塩酸 / 酢酸エチル (1 ml) を加え、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (569 mg) を得た。

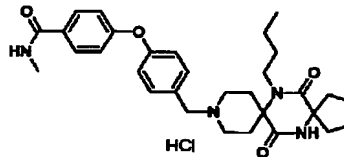
TLC : 0.60 (t-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.83-3.73 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0176】実施例 5

1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 3-ブタノ-9-[4-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)ベンジル]-1, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【化 61】



【0177】実施例 4 で製造した化合物 (100 mg) および 4-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)ベンズアルデヒド (85 mg) を 1% 酢酸 / ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に溶解し、2 時間撹拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (96 mg) を加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 30 : 1 → 15 : 1) で精製し、4N 塩酸 / 酢酸エチル (1 ml) を加え、濃縮した。得られた固体を t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、ろ取して以下の物性値を有する標題化合物 (121 mg) を得た。

【0178】TLC : 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10.89 (br-s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (br-d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0179】[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

85

86

ー [(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル]-1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 -----5.0 g  
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) -----0.2 g  
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) -----0.1 g  
・微結晶セルロース -----4.7 g

## 【0180】製剤例 2

結乾燥し、1アンプル中 20 mg の活性成分を含有する

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法によ  
り滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍

アンプル 100 本を得た。

・ (3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3, 4-(2-チアプロパノ)-9  
ー [(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル]-1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩 -----2.0 g  
・マンニトール -----20 g  
・蒸留水 -----500 ml

## 【0181】

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
<120> Triazaspiro [5.5] undecane derivatives and medicament containing  
the derivative as active ingredient  
<130> ONP3734  
<160> 2  
<170> PatentIn Ver. 2.1  
<210> 1  
<211> 37  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer  
hCCR5Xba1  
<400> 1  
agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc 37  
<210> 2  
<211> 37  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:Reverse primer  
hCCR5Xba1  
<400> 2  
agctagtcta gaggcacaa ctctgactgg gtcacca 37

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

FI

テーマコード\* (参考)

A 61 P 1/16  
3/10  
9/10

A 61 P 1/16  
3/10  
9/10

11/00  
11/02  
11/06  
13/12  
17/04  
17/06  
19/02  
25/00  
27/02  
29/00  
  
31/18  
35/04  
37/02  
37/06  
37/08

1 0 1  
  
1 0 1

11/00  
11/02  
11/06  
13/12  
17/04  
17/06  
19/02  
25/00  
27/02  
29/00  
  
31/18  
35/04  
37/02  
37/06  
37/08

1 0 1  
  
1 0 1

F ターム(参考) 4C065 AA16 BB04 BB10 CC01 CC06  
DD03 EE02 EE03 HH09 JJ01  
KK09 LL04 PP03  
4C072 AA04 BB03 CC03 CC16 EE13  
FF08 GG07 HH05  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB29  
MA01 NA14 ZA02 ZA33 ZA34  
ZA36 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81  
ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11  
ZB13 ZB15 ZC35 ZC55

## STN Tokyo

L13 ANSWER 1 OF 1 HCA COPYRIGHT 2005 ACS on STN

Full Text

AN 128:154093 HCA  
 ED Entered STN: 24 Mar 1998  
 TI Memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivatives, pharmaceutical compositions containing them and process for their production  
 IN Bartane Szalai, Gizella; Schoen, Istvan; Pellioniszne Paroczai, Margit; Kiss, Bela; Karpati, Egon; Kis-Varga, Agnes; Lapis, Erzsebet; Gere, Aniko; Laszlovszky, Istvan; Csomor, Katalin; Farkas, Sandor; Horvath, Csilla; Szabo, Sandor; Horvath, Peter; Laszy, Judit; Szantay, Csaba, Jr.  
 PA Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt., Hung.  
 SO Hung. Teljes, 18 pp.  
 CODEN: HUXXB  
 DT Patent  
 LA Hungarian  
 IC ICM C07D471-10  
 ICS A61K031-505  
 CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))  
 Section cross-reference(s): 1, 63

## FAN.CNT 1

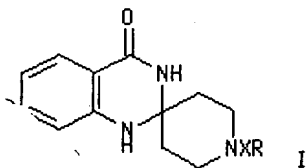
PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI HU 76345	A2	19970828	HU 1995-3664	19951220 <--
PRAI HU 1995-3664		19951220		

## CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
HU 76345	ICM	C07D471-10
	ICS	A61K031-505

OS MARPAT 128:154093

GI



AB Title compds. I and their pharmaceutically useful acid-addn. salts are claimed, where X = carbonyl, carbonyloxy, CONH, CSNH, or sulfonyl groups; R = linear or branched C1-4 alkyl which may contain 1-3 halogen atoms; C1-4-alkyl- or C1-4-alkoxy- or 1-2 nitro-group-substituted aryl or aralkyl which may contain 1-5 halogen atoms; or XR together = H, as well as a process for their prodn. via spirocyclization of anthranilamide with 1-(ethoxycarbonyl)-4-piperidone, followed by hydrolysis of the resultant I (X = carbonyloxy, R = Et) to the XR = H compd. and derivatization of the latter by acylation or treatment with isocyanates, isothiocyanates, or conversion to salt. Thus, e.g., a spirocyclization, hydrolysis, and acetylation sequence afforded I (X = CO, R = Me; 01 10519) which exhibited anti-amnesia activity in both anterograde and retrograde assays at 0.1-10.0 mg/kg p.o.

ST memory enhancement spiro piperidine quinazoline deriv; dementia treatment spiro piperidine quinazoline deriv

IT Mental disorder

STN Tokyo

(dementia, treatment; memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT Memory effect

(enhancement; memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT Cognition enhancers

(memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT Spiro compounds

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); IMF (Industrial manufacture); RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent); USES (Uses)

(memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT 198705-41-8P 202826-52-6P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); IMF (Industrial manufacture); RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent); USES (Uses)

(memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT 202826-53-7P 202826-54-8P 202826-55-9P 202826-56-0P 202826-57-1P  
202826-58-2P 202826-59-3P 202826-60-6P 202826-61-7P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); IMF (Industrial manufacture); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

IT 88-68-6, Anthranilamide 29976-53-2, 1-(Ethoxycarbonyl)-4-piperidone

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(memory-enhancing spiro[piperidin-4,2'-(1'H)-quinazolin]-4'-(3'H)-one derivs., pharmaceutical compns. contg. them and process for their prodn.)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**